

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/16, 9/48, 31/215	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/16749 (43) Date de publication internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02155 (22) Date de dépôt international: 10 septembre 1999 (10.09.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/11611 17 septembre 1998 (17.09.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CLL PHARMA [FR/FR]; ARENAS, Immeuble Nice Premier, 455 Promenade des Anglais, F-06200 Nice (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LARUELLE, Claude [FR/FR]; 18, avenue Bellevue, F-06270 Villeneuve-Loubet (FR). GIMET, René [FR/FR]; 1713, route de Cannes, F-06560 Valbonne (FR). TOSELLI, Dominique [FR/FR]; 2, rue Guiglia, F-06000 Nice (FR). (74) Mandataires: LENOIR, Sophie etc.; Cabinet Orès, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARING NOVEL FENOFIBRATE GALENIC FORMULATIONS, GALENIC FORMULATIONS OBTAINED AND APPLICATIONS		
(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE NOUVELLES FORMULATIONS GALENIQUES DU FENOFIBRATE, FORMULATIONS GALENIQUES OBTENUES PAR LEDIT PROCEDE ET LEURS APPLICATIONS		
(57) Abstract The invention concerns a method for preparing novel galenic formulations for providing fenofibrate with enhanced bioavailability when it is orally absorbed, and consisting in: (a) micronizing fenofibrate; (b) granulating the fenofibrate in the presence of a liquid medium comprising a surfactant, water and water-miscible alcohol; and (c) drying the resulting granular material. The invention also concerns the galenic formulations obtained by said method. Said formulations are used for preparing a medicine for oral administration and comprising fenofibrate as active principle, in particular for treating hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.		
(57) Abrégé La présente invention se rapporte à un procédé de préparation de nouvelles formulations galéniques permettant de conférer au fénofibrate une biodisponibilité améliorée lorsqu'il est absorbé par voie orale, et qui comprend (a) la micronisation du fénofibrate, (b) la granulation du fénofibrate en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible, et (c) le séchage du granulat ainsi obtenu. L'invention se rapporte également aux formulations galéniques obtenues par ledit procédé. Applications: préparation d'un médicament destiné à une administration par voie orale et comprenant du fénofibrate en tant que principe actif, notamment pour le traitement des hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE PREPARATION DE NOUVELLES FORMULATIONS GALENIQUES DU FENOFIBRATE, FORMULATIONS GALENIQUES OBTENUES PAR LEDIT PROCEDE ET LEURS APPLICATIONS

La présente Invention se rapporte à un procédé permettant de
5 préparer des formulations galéniques comprenant du fénofibrate en tant que principe
actif, et permettant de conférer à ce principe actif, lorsqu'il est absorbé oralement, une
biodisponibilité significativement améliorée ("*suprabiodisponibilité*") par rapport à
celle obtenue avec les compositions pharmaceutiques à base de fénofibrate
actuellement disponibles, aux formulations galéniques obtenues par ledit procédé ainsi
10 qu'aux applications de ce procédé et de ces formulations galéniques, notamment pour
la préparation de médicaments destinés à une administration par voie orale.

Le fénofibrate (DCI) ou 2-(4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy)-2-méthyl
propionate d'isopropyle est un des hypolipémiants les plus utilisés dans le monde
dans le traitement des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies endogènes
15 de l'adulte isolées ou associées. Son efficacité dans ces indications thérapeutiques a été
largement démontrée. Ainsi, administré au long cours à des doses thérapeutiquement
efficaces, le fénofibrate permet d'abaisser la cholestérolémie de 20 à 25% et la
triglycéridémie de 40 à 50% et ce, dès le premier mois de traitement.

Le fénofibrate a été mis sur le marché pour la première fois en
20 France en 1975, sous la forme de gélules dosées à 100 mg de principe actif
(LIPANTHYL® 100) et avec une posologie de 3 ou 4 gélules par jour à répartir entre
les différents repas, correspondant donc à une administration quotidienne de 300 à
400 mg de principe actif. Cette spécialité pharmaceutique est toujours commercialisée
à ce jour en France, mais sous le nom SECALIP® 100.

25 En 1986, un deuxième dosage destiné à offrir aux patients ne
nécessitant que 300 mg de fénofibrate par jour une meilleure observance
thérapeutique, a été commercialisé sous la forme de gélules renfermant 300 mg de
principe actif (LIPANTHYL® 300), la posologie étant alors d'une seule gélule par
jour. Une telle posologie est rendue possible par la longue durée d'action du
30 fénofibrate dont la demi-vie d'élimination est, en effet, d'environ 20 heures. Cette

spécialité pharmaceutique est également toujours disponible en France, mais sous le nom SECALIP® 300.

Depuis les travaux de DESAGER et al. (*J. Clin. pharmacol.*, 1978, 26, 570-574) et ceux de WEIL et al. (*Drug metabolism*, 1980, 18, 115-120), on sait
5 que, lorsque le fénofibrate est administré sous une forme solide (poudre ou granules), sa résorption intestinale est très incomplète puisque l'acide fénofibrique qui est son principal métabolite actif circulant, ne se retrouve qu'à hauteur de 20% de la dose de fénofibrate administrée si l'administration est faite à jeun, et à hauteur de 60% si l'administration est faite au cours d'un repas. Cette dernière donnée a été confirmée
10 ultérieurement par STROLIN BENEDETTI et ses collaborateurs (*Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1986, 59, suppl. 5, 167) qui ont montré qu'après administration d'une gélule dosée à 300 mg de fénofibrate au cours d'un repas, seuls 60% de la dose de fénofibrate administrée sont effectivement résorbés et atteignent la circulation sanguine sous la forme d'acide fénofibrique.

15 Il s'avère, par ailleurs, qu'un traitement au long cours par le fénofibrate n'est pas totalement dénué d'effets indésirables, des cas d'atteintes musculaires (myalgies diffuses, sensibilité douloureuse, rhabdomyolyse, ...), de troubles digestifs, d'élévation des transaminases et de lithiases biliaires s'opposant au maintien d'un tel traitement ayant, en effet, été rapportés.

20 De ce fait, un certain nombre de travaux ont été réalisés dans le but de développer des formulations galéniques propres à augmenter la biodisponibilité du fénofibrate lorsque celui-ci est absorbé par voie orale, de manière à diminuer la dose de fénofibrate nécessaire à l'obtention d'un bénéfice thérapeutique et à diminuer, par voie de conséquence, les risques d'effets indésirables.

25 La Demande de Brevet Français n° 80 24568, déposée en 1980 aux noms conjoints de Claude LARUELLE et de DESHORS, représente une première avancée technologique en ce sens. En effet, ce Brevet décrit une formulation galénique se présentant sous la forme de granules qui comprennent un noyau neutre recouvert d'une couche intermédiaire à base de fénofibrate et d'une couche externe de protection
30 formée d'un polymère compatible avec une administration orale et qui, réunis en

gélules dosées à 250 mg, permettent d'obtenir, par une seule prise quotidienne, des taux plasmatiques d'acide fénofibrique thérapeutiquement efficaces.

La Demande de Brevet Européen n° 0 256 933, déposée en 1987 au nom d'ETHYPHARM, décrit une formulation galénique propre à favoriser notamment la résorption intestinale du fénofibrate et qui se présente également sous la forme de granules constitués par un noyau neutre, une couche intermédiaire à base de fénofibrate et une couche externe de protection, mais ces granules ont pour particularité, que le fénofibrate y est présent sous la forme de particules cristallines de dimension inférieure ou égale à 50 µm et, de préférence, de l'ordre de 10 µm.

La Demande de Brevet Français n° 88 02359, déposée en 1988 au nom de FOURNIER INNOVATION ET SYNERGIE, propose, elle, une composition thérapeutique se présentant sous la forme de gélules dosées à 200 mg de fénofibrate et comprenant du fénofibrate et un agent tensioactif solide ayant été soumis à une comicronisation. Cette composition thérapeutique, qui est commercialisée en France depuis 1991 sous le nom de LIPANTHYL® 200 Micronisé, représente incontestablement un progrès puisque des études ont mis en évidence qu'il existe une bioéquivalence cinétique entre une gélule de cette composition et une gélule de LIPANTHYL® 300 (GUICHARD et LEVY-PRADES SAURON, *J. Int. Med.*, 1991, 48-50), ainsi qu'entre une gélule de LIPANTHYL® 200 Micronisé et 3 gélules de LIPANTHYL® 100 (Laboratoires FOURNIER, *LIPANTHYL. Documentation scientifique et technique destinée aux Pharmaciens des Hôpitaux et des Etablissements de soins*, 1992).

Par ailleurs, BRODIE et ses collaborateurs (*Arzneimittel Forschung*, 1976, 26, 896-901) ont montré que l'administration du fénofibrate, qui est une molécule lipophile, dans de l'huile de tournesol permet d'obtenir une résorption intestinale presque complète de ce principe actif contrairement à son administration sous forme solide. Toutefois, il s'avère que l'utilisation de l'huile de tournesol comme solvant du fénofibrate ne peut pas être envisagée pour la réalisation de médicaments, en raison de ce qu'elle requiert un volume relativement important d'huile, de l'ordre de 5 ml, incompatible avec une mise en forme dans des capsules de volume convenable et acceptable par les patients.

Aussi, il a été proposé dans la Demande de Brevet Internationale WO 96/21439, déposée en 1996 au nom de GALEPHAR P.R., de réaliser un médicament sous la forme de gélules remplies d'un mélange constitué par du fénofibrate dissous dans des glycérides polyglycosylés comme, par exemple, des
5 mélanges d'esters de glycérol et d'acides gras ou d'esters de polyéthylène glycols et d'acides gras. Selon cette Demande, 3 gélules dosées à 67 mg de fénofibrate d'un tel médicament seraient bioéquivalentes à 3 gélules de LIPANTHYL® 100, tandis qu'une gélule dosée à 200 mg de ce même médicament serait bioéquivalente à une gélule de LIPANTHYL® 200 Micronisé.

10 Parallèlement, dans la Demande de Brevet Français n° 95 09142, déposée en 1995 au nom de CL PHARMA, il a été suggéré d'améliorer la dissolution du fénofibrate et, partant, sa biodisponibilité en l'administrant sous la forme de capsules molles dans lesquelles il se trouve en solution dans un agent surfactif non ionique et amphiphile, à savoir l'éther monoéthylique du diéthylène glycol. Cette
15 formulation galénique permet d'obtenir, par une administration quotidienne de 100 mg de fénofibrate, des concentrations plasmatiques en acide fénofibrique considérées comme thérapeutiquement efficaces. Toutefois, le coût de fabrication de telles capsules limite l'intérêt de leur exploitation.

Or, les Inventeurs, dans le cadre de leurs recherches sur
20 l'amélioration de la biodisponibilité du fénofibrate, ont constaté que, de manière surprenante, il est possible d'obtenir des formulations galéniques qui, tout en se présentant sous une forme solide, permettent de conférer au fénofibrate, lorsqu'il est administré par voie orale, une biodisponibilité significativement plus élevée que celle obtenue avec les compositions pharmaceutiques à base de fénofibrate actuellement
25 disponibles et d'offrir, ainsi, un bénéfice thérapeutique identique pour des doses de ce principe actif notablement plus faibles, en soumettant du fénofibrate micronisé à une granulation en présence d'un milieu liquide comprenant à la fois de l'eau, un alcool hydromiscible et un agent tensioactif, et en séchant le granulat ainsi préparé.

La présente Invention a, donc, pour objet un procédé de préparation
30 d'une formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif, caractérisé en ce qu'il comprend :

5

(a) la micronisation du fénofibrate,

(b) la granulation du fénofibrate ainsi micronisé en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible, et

(c) le séchage du granulat ainsi obtenu.

5 Selon une première disposition avantageuse de ce procédé, il comprend de plus, préalablement et/ou postérieurement à l'opération de granulation, l'addition d'un ou plusieurs excipients choisis parmi les agents liants, les agents diluants, les agents désintégrant, les agents lubrifiants, les agents d'écoulement, les colorants et les agents de sapidité classiquement utilisés pour la préparation de
10 formulations galéniques solides.

 Ainsi, par exemple, le fénofibrate micronisé pourra être avantageusement mélangé, préalablement à la granulation, à un ou plusieurs agents liants tels que l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé, les sucres (lactose, glucose, dextrose, ...), la polyvinylpyrrolidone, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthyl-
15 cellulose ou la cellulose microcristalline, et/ou à un ou plusieurs agents diluants tels que le lactose, le kaolin, le mannitol, l'amidon, le chlorure de sodium ou le phosphate de calcium, et/ou encore à un ou plusieurs agents désintégrant du type amidon, carboxyméthyl amidon sodique, craie, carboxyméthylcellulose ou acide alginique, tandis qu'il pourra être avantageux d'ajouter au granulat résultant de la granulation,
20 une fois sec, un ou plusieurs agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium ou le talc, les amidons, la cellulose et ses dérivés et/ou un ou plusieurs agents d'écoulement du type silice colloïdale, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique, phosphate dicalcique, mannitol granulé, cellulose microcristalline, et/ou un ou plusieurs agents colorants et/ou encore un ou plusieurs
25 agents de sapidité, selon la constitution que l'on souhaite donner à la formulation galénique et sa destination (mise en gélules, compression pour l'obtention de comprimés, ...).

 Selon une autre disposition avantageuse du procédé conforme à l'Invention, il comprend en outre, postérieurement au séchage du granulat et
30 antérieurement à son mélange éventuel avec un ou des excipients, le calibrage de ce

granulat, lequel est avantageusement conduit dans des conditions permettant d'éliminer tous les grains présentant une taille supérieure ou égale à 150 μm .

Selon encore une autre disposition avantageuse de ce procédé, la micronisation du fénofibrate est réalisée de manière à obtenir une poudre dont les
5 particules ont une dimension homogène égale au plus à 10 μm et, de préférence, comprise entre 5 et 10 μm .

Selon une disposition préférée du procédé conforme à l'Invention, les particules résultant de la micronisation du fénofibrate présentent une surface spécifique comprise entre 0,7 et 1,6 m^2/g et, de préférence, voisine de 1 m^2/g .

10 En effet, les Inventeurs ont constaté, sans toutefois pouvoir en expliquer les raisons, qu'en micronisant dans les mêmes conditions des fénofibrates issus de procédés de fabrication différents, on obtient des particules qui ne présentent pas la même surface spécifique d'un fénofibrate à l'autre et ce, à caractéristiques physiques identiques : densité, porosité (mesurée sur des pores de diamètre compris
15 entre entre 1 et 100 nm), point de fusion, absence de variété polymorphe, système cristallin. Cette différence de surface spécifique intrinsèque est d'ailleurs corrélée à une énergie spécifique de transition différente, cependant en moindre proportion (écart de 10 à 20% entre les énergies de transition exprimées en J/g). Par ailleurs, les Inventeurs ont trouvé que, si la mouillabilité des particules de fénofibrate ou du
20 mélange particules de fénofibrate/excipient(s) par le milieu liquide au cours de l'opération de granulation - dont dépend en grande partie la réussite de cette opération et, par conséquent, la qualité du granulat obtenu -, est améliorée par la présence d'un alcool dans ce milieu, elle l'est d'autant plus que les particules de fénofibrate présentent une surface spécifique comprise entre 0,7 et 1,6 m^2/g et, plus
25 particulièrement, proche de 1 m^2/g .

Conformément à l'Invention, l'agent tensioactif est présent dans le milieu liquide utilisé pour la granulation à une concentration molaire qui est comprise entre 0,1 et 1 et, de préférence, entre 0,2 et 0,5, tandis que le rapport entre les volumes d'eau et d'alcool présents dans ce même milieu est, lui, compris entre 0,25 et 4 et, de
30 préférence, entre 0,5 et 2. Ce rapport volumique eau/alcool sera avantageusement choisi en fonction de la surface spécifique des particules résultant de la micronisation

du fénofibrate. En effet, il s'est avéré que, pour obtenir une granulation de même qualité, il est généralement nécessaire d'utiliser un rapport volumique eau/alcool d'autant plus élevé que la surface spécifique des particules de fénofibrate est elle-même plus élevée. A l'inverse, ce rapport nécessite généralement d'être abaissé lorsque
5 la surface spécifique desdites particules est plus faible.

Selon encore une autre disposition avantageuse du procédé conforme à l'Invention, la quantité de milieu liquide utilisée pour la granulation est comprise entre 5 et 70% et, de préférence, entre 15 et 50% en poids rapporté au poids des particules de fénofibrate ou du mélange particules de fénofibrate/excipient(s) destinés
10 à être soumis à cette granulation.

De manière préférée, l'agent tensioactif est du laurylsulfate de sodium, tandis que l'alcool hydromiscible est de l'éthanol. Toutefois, d'autres agents tensioactifs tels que le dioctylsulfosuccinate de sodium, le dodécylbenzènesulfonate de sodium, les halogénures de composés à base d'ammonium quaternaire, les
15 polysorbates et les éthers d'alcools aliphatiques et de polyéthylène glycol, ainsi que d'autres alcools hydromiscibles comme l'isopropanol, sont également susceptibles d'être utilisés pour la mise en œuvre du procédé conforme à l'Invention.

Selon une disposition particulièrement préférée du procédé conforme à l'Invention, celui-ci comprend :

- 20 (a) la micronisation du fénofibrate,
- (b) le mélange du fénofibrate ainsi micronisé avec un ou plusieurs agents liants et/ou agents diluants et/ou agents désintégrants,
- (c) la préparation du milieu liquide destiné à réaliser la granulation par dissolution de laurylsulfate de sodium dans une solution hydroalcoolique.
- 25 (d) la granulation du mélange obtenu à l'étape b) en présence dudit milieu liquide,
- (e) le séchage du granulat ainsi obtenu,
- (f) le calibrage de ce granulat, et
- (g) le mélange dudit granulat avec un ou plusieurs agents lubrifiants
30 et/ou agents d'écoulement et/ou agents colorants et/ou agents de sapidité.

Le procédé de préparation d'une formulation galénique objet de la présente Invention présente de nombreux avantages. En effet, outre de conduire à l'obtention de formulations galéniques conférant au fénofibrate une suprabiodisponibilité et autorisant, une diminution des doses de fénofibrate qui sont à ce jour préconisées pour l'obtention d'une efficacité thérapeutique comme il sera démontré ci-après, il présente l'avantage, de par le fait qu'il prévoit d'incorporer l'agent tensioactif directement dans le milieu liquide destiné à réaliser la granulation du fénofibrate, de comprendre une opération de moins que les procédés utilisés pour la préparation des médicaments à base de fénofibrate actuellement disponibles, et de permettre, ainsi, une meilleure reproductibilité des lots de fabrication et une économie substantielle sur le coût de production. En outre, il ne nécessite pas d'équipement spécifique et peut être aisément mis en oeuvre au moyen des appareillages dont sont classiquement équipés les laboratoires de galénique pour la fabrication de médicaments se présentant sous forme solide et, notamment, pour la granulation de principes actifs en milieu humide.

La présente Invention a, également, pour objet une formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif, caractérisée en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par la mise en oeuvre d'un procédé tel que précédemment défini.

La présente Invention a, encore, pour objet un médicament destiné à une administration par voie orale, caractérisé en ce qu'il comprend une quantité efficace d'une formulation galénique obtenue par la mise en oeuvre d'un procédé tel que précédemment défini.

Selon un mode de réalisation préféré de ce médicament, celui-ci se présente sous la forme de gélules, de préférence de gélatine. Il peut être, dans ces conditions, préparé par une opération consistant à remplir des gélules d'un calibre convenablement choisi avec une quantité prédéterminée d'une formulation galénique conforme à l'Invention.

En variante, il est toutefois possible de réaliser un tel médicament, sous la forme de comprimés nus ou pelliculés, par compression d'une formulation

galénique conforme à l'Invention et, le cas échéant, pelliculage des produits résultant de ladite compression.

Selon un autre mode de réalisation préféré de ce médicament, il comprend une dose de fénofibrate comprise entre 100 et 200 mg par unité
5 thérapeutique pour l'administration d'une unité thérapeutique par jour.

La présente Invention a, aussi, pour objet, l'utilisation d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible pour réaliser la granulation de fénofibrate ou d'un mélange comprenant du fénofibrate et un ou plusieurs excipients.

10 La présente Invention a, en outre, pour objet l'utilisation de particules de fénofibrate présentant une surface spécifique comprise entre 0,7 et 1,6 m²/g et, de préférence, voisine de 1 m²/g pour la préparation d'un médicament destiné à une administration par voie orale.

Outre les dispositions qui précèdent, l'Invention comprend encore
15 d'autres dispositions qui ressortiront du complément de description qui suit, qui se rapporte à des exemples de réalisation de médicaments conformes à l'Invention et de démonstration de leur pharmacocinétique, ainsi qu'à la Figure 1 annexée qui illustre les concentrations plasmatiques moyennes en acide fénofibrique, exprimées en µg par ml de plasma, obtenues chez des sujets sains respectivement après administration d'un
20 médicament conforme à l'Invention (20 minutes après la prise d'un petit déjeuner standard) sous la forme d'une gélule dosée à 200 mg de fénofibrate (◆), et administration de 3 gélules de SECALIP® 100 (▲) dans les mêmes conditions.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'Invention et n'en constituent en aucune
25 manière une limitation.

EXEMPLE 1 : Préparation d'un médicament se présentant sous la forme de gélules contenant 150 mg de fénofibrate

On prépare des gélules présentant chacune la composition qualitative et quantitative suivante :

10

- | | | |
|---|---|---------|
| | Fénofibrate | 150 mg |
| | (surface spécifique
après micronisation : 0,80-0,85 m ² /g) | |
| | Lactose monohydraté | 25,9 mg |
| 5 | Cellulose microcristalline | 13,5 mg |
| | Povidone | 5,2 mg |
| | Carboxyméthyl amidon sodique | 16,8 mg |
| | Laurylsulfate de sodium | 4,5 mg |
| | Stéarate de magnésium | 2,2 mg |
- 10 en opérant de la manière suivante :
- on micronise le fénofibrate dans un appareil à jet d'air de manière à obtenir une poudre dont les particules ont une dimension homogène de l'ordre de 5 à 10 µm et dont la surface spécifique, mesurée par la technique classique d'adsorption gazeuse en BET (*ADSORPTION SURFACE AREA AND POROSITY*, 1982, S.J. GREGG et
 - 15 K.S.W. SING, ACADEMIC PRESS), est comprise entre 0,80 et 0,85 m²/g ;
 - on mélange cette poudre avec le lactose monohydraté, la povidone, la cellulose microcristalline et les 2/3 en poids du carboxyméthyl amidon sodique ;
 - on réalise la granulation du mélange résultant en présence de 23% (en poids rapporté au poids de ce mélange) d'une solution hydroalcoolique (eau
 - 20 distillée/éthanol, 40/60, v/v) contenant 0,23 moles/litre de laurylsulfate de sodium ;
 - on soumet les granules ainsi obtenus à un séchage pendant 10 heures à 55°C, puis à un calibrage de manière à ne retenir que ceux qui présentent une taille inférieure ou égale à 150 µm ;
 - on ajoute, à ces granules, le stéarate de magnésium et le reste du carboxyméthyl
 - 25 amidon sodique, et on mélange l'ensemble jusqu'à l'obtention d'une poudre homogène ; et
 - on remplit des gélules de gélatine de taille n° 1 de manière à ce qu'elles renferment chacune 218,2 mg de cette poudre.

EXEMPLE 2 : Préparation d'un médicament se présentant sous la forme de gélules contenant 200 mg de fénofibrate

On prépare des gélules présentant chacune la composition qualitative et quantitative suivante :

5	Fénofibrate	200 mg
	(surface spécifique après micronisation : 1,38 - 1,50 m ² /g)	
	Lactose monohydraté	50 mg
	Povidone	7 mg
10	Amidon pré-gélatinisé	30 mg
	Laurylsulfate de sodium	6 mg
	Stéarate de magnésium	4,5 mg
	Silice colloïdale anhydre	1,5 mg

en opérant de la manière suivante :

- 15 – on micronise le fénofibrate dans un appareil à jet d'air de manière à obtenir une poudre dont les particules ont une dimension homogène de l'ordre de 5 à 10 µm et dont la surface spécifique, mesurée par adsorption gazeuse en BET, est comprise entre 1,38 et 1,50 m²/g ;
- on mélange cette poudre avec le lactose monohydraté, la povidone et l'amidon
- 20 pré-gélatinisé ;
- on réalise la granulation du mélange ainsi obtenu en présence de 17% (en poids rapporté au poids de ce mélange) d'une solution hydroalcoolique (eau distillée/éthanol, 60/40, v/v) contenant 0,38 moles/litre de laurylsulfate de sodium ;
- on soumet les granules ainsi obtenus à un séchage et à un calibrage comme décrit
- 25 dans l'exemple 1 ci-avant ;
- on ajoute, à ces granules, le stéarate de magnésium et la silice colloïdale anhydre, et on mélange l'ensemble jusqu'à l'obtention d'une poudre homogène ; puis
- on remplit des gélules de gélatine de taille n° 1 de manière à ce qu'elles renferment chacune 299 mg de cette poudre.

EXEMPLE 3 : Etude pharmacocinétique d'un médicament conforme à l'Invention

L'aptitude d'une formulation galénique obtenue conformément à l'Invention à conférer au fénofibrate une "*suprabiодisponibilité*" a été établie par une
5 étude visant à comparer le profil pharmacocinétique d'un médicament conforme à l'Invention - c'est-à-dire comprenant une telle formulation galénique - avec celui d'un médicament à base de fénofibrate de référence, en l'espèce le SECALIP® 100 qui, comme précédemment indiqué, remplace le LIPANTHYL® 100 sur le marché Français depuis 1991.

10 Pour ce faire, dans un essai croisé, 18 volontaires sains, d'âge compris entre 21 et 31 ans, ont reçu successivement, par voie orale, 1 gélule contenant 200 mg de fénofibrate et préparée conformément à l'exemple 2 - ci-après traitement A - et 3 gélules de SECALIP® 100 en une prise unique - ci-après traitement B -.

L'ordre des traitements a été randomisé et un intervalle de 14 jours a
15 été laissé entre les deux traitements de manière à permettre une élimination totale de l'acide fénofibrique résultant du premier traitement.

Dans tous les cas, les traitements ont été administrés 20 minutes après la prise d'un petit déjeuner standard. Des prélèvements sanguins destinés à apprécier les taux plasmatiques de l'acide fénofibrique ont été effectués avant
20 l'administration des traitements, puis 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96 et 120 heures après cette administration. Après centrifugation immédiate, le plasma a été séparé et conservé à -20°C jusqu'à la réalisation des dosages de l'acide fénofibrique, lesquels ont été effectués par chromatographie liquide à haute performance.

Pour tous les sujets, les paramètres pharmacocinétiques suivants ont
25 été déterminés pour chacun des traitements :

- la concentration plasmatique maximale en acide fénofibrique observée au pic de concentration (C_{max}),
- le temps d'apparition de ce pic de concentration (T_{max}),
- l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en acide fénofibrique en
30 fonction du temps ($AUC_{0-\infty}$), et

– l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en acide fénofibrique en fonction du temps extrapolée à l'infini ($AUC_{0-\infty}$).

Le Tableau 1 ci-dessous présente les moyennes \pm écart-type des paramètres pharmacocinétiques ainsi obtenues.

5

TABLEAU 1

	Traitement A	Traitement B
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$9,36 \pm 3,41$	$3,80 \pm 1,52$
T_{max} (h)	$4,4 \pm 1,3$	$5,3 \pm 2$
AUC_{0-t} ($\mu\text{g/ml.h}$)	143 ± 73	$84,2 \pm 45,9$
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml.h}$)	148 ± 74	$92,5 \pm 46,2$

La Figure 1 illustre, par ailleurs, les moyennes des concentrations plasmatiques en acide fénofibrique, exprimées en μg par ml de plasma, obtenues au cours des 120 heures suivant l'administration du traitement A (\blacklozenge) et l'administration du traitement B (\blacktriangle).

Les résultats présentés dans le Tableau 1 comme dans la Figure 1 montrent que, dans le cas du traitement A :

– d'une part, la quantité de fénofibrate résorbée est bien supérieure puisque, non seulement la concentration plasmatique maximale en acide fénofibrique au pic de concentration (C_{max}) est en moyenne plus de 2 fois supérieure (2,4 fois au vu du Tableau 1 et 2,16 fois au vu de la Figure 1) à celle obtenue avec le traitement B, mais de plus les valeurs moyennes des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en acide fénofibrique en fonction du temps (AUC_{0-t} et $AUC_{0-\infty}$) sont significativement plus élevées que celles enregistrées avec le traitement B, et

– d'autre part, le fénofibrate est résorbé aussi rapidement puisque, selon le Tableau 1, le pic de concentration se situe en moyenne une heure avant

l'apparition du pic de concentration généré par le traitement B, tandis que sur la Figure 1, ces deux pics coïncident dans le temps, et ce, bien que la dose de fénofibrate administrée soit plus faible que celle ingérée dans le cas du traitement B (200 mg au lieu de 3x100 mg).

5 Par ailleurs, dans la mesure où il a été montré dans la littérature qu'il existe une bioéquivalence cinétique entre 3 gélules de SECALIP[®] 100 - puisque cette spécialité pharmaceutique a remplacé, à l'identique, le LIPANTHYL[®] 100 - et 1 gélule de LIPANTHYL[®] 200 Micronisé, les résultats présentés dans le Tableau 1 et la Figure 1 signifient qu'une formulation galénique préparée conformément à l'Invention et
10 comprenant 200 mg de fénofibrate est à même d'assurer une résorption intestinale de ce principe actif plus complète et plus rapide qu'une gélule de LIPANTHYL[®] 200 Micronisé - qui est le médicament à base de fénofibrate présentant à ce jour le meilleur rapport effet/dose - et qu'elle autorise l'administration de doses quotidiennes de fénofibrate inférieures à 200 mg pour l'obtention d'un même bénéfice thérapeutique.

15 Une telle formulation galénique rend ainsi possible la préparation de médicaments propres à diminuer les risques d'effets secondaires et à améliorer le confort des patients et l'observance d'un traitement par le fénofibrate au long cours.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'Invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui
20 viennent d'être décrits de façon explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée de la présente Invention.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'une formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 5 (a) la micronisation du fénofibrate,
 (b) la granulation du fénofibrate en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible, et
 (c) le séchage du granulat ainsi obtenu.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend,
10 préalablement et/ou postérieurement à la granulation, l'addition d'un ou plusieurs excipients choisis parmi les agents liants, les agents diluants, les agents désintégrants, les agents lubrifiants, les agents d'écoulement, les colorants et les agents de sapidité.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend, postérieurement au séchage du granulat et antérieurement au
15 mélange éventuel de ce dernier avec un ou plusieurs excipients, le calibrage de ce granulat.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la micronisation du fénofibrate est réalisée de manière à obtenir une poudre dont les particules ont une dimension homogène égale au plus à 10 μm et,
20 de préférence, comprise entre 5 et 10 μm .

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les particules résultant de la micronisation du fénofibrate présentent une surface spécifique comprise entre 0,7 et 1,6 m^2/g et, de préférence, voisine de 1 m^2/g .

25 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'agent tensioactif est présent dans le milieu liquide utilisé pour la granulation à une concentration molaire qui est comprise entre 0,1 et 1 et, de préférence, entre 0,2 et 5.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6,
30 caractérisé en ce que le rapport entre les volumes d'eau et d'alcool présents dans le

milieu liquide utilisé pour la granulation est compris entre 0,25 et 4 et, de préférence, entre 0,5 et 2.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la quantité de milieu liquide utilisée pour la granulation est
5 comprise entre 5 et 70% et, de préférence, entre 15 et 50% en poids rapporté au poids des particules de fénofibrate ou du mélange particules de fénofibrate/excipient(s) destinés à être soumis à cette granulation.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent tensioactif est du laurylsulfate de sodium.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'alcool hydromiscible est de l'éthanol.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend :

- (a) la micronisation du fénofibrate,
- 15 (b) le mélange du fénofibrate ainsi micronisé avec un ou plusieurs agents liants et/ou agents diluants et/ou agents désintégrants,
- (c) la préparation du milieu liquide destiné à réaliser la granulation par dissolution de laurylsulfate de sodium dans une solution hydroalcoolique,
- (d) la granulation du mélange obtenu à l'étape b) en présence dudit
20 milieu liquide,
- (e) le séchage du granulat ainsi obtenu,
- (f) le calibrage de ce granulat, et
- (g) le mélange dudit granulat avec un ou plusieurs agents lubrifiants et/ou agents d'écoulement et/ou agents colorants et/ou agents de sapidité.

25 12. Formulation galénique comprenant du fénofibrate en tant que principe actif, caractérisée en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13. Médicament destiné à une administration par voie orale, caractérisé en ce qu'il comprend une quantité efficace d'une formulation galénique
30 obtenue par la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

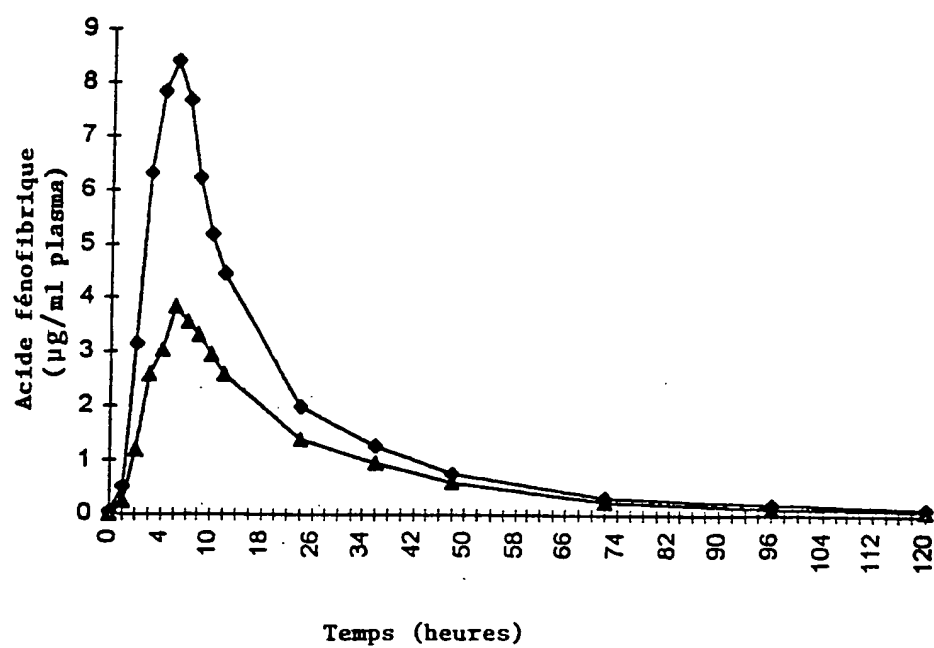
14. Médicament selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de gélules, de préférence de gélatine.

15. Médicament selon la revendication 13 ou la revendication 14, caractérisé en ce qu'il comprend une dose de fénofibrate comprise entre 100 et 200 mg
5 par unité thérapeutique pour l'administration d'une unité thérapeutique par jour.

16. Utilisation d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible pour réaliser la granulation de fénofibrate ou d'un mélange comprenant du fénofibrate et un ou plusieurs excipients.

17. Utilisation de particules de fénofibrate présentant une surface
10 spécifique comprise entre 0,7 et 1,6 m²/g et, de préférence, voisine de 1 m²/g pour la préparation d'un médicament destiné à une administration par voie orale.

1/1

FIG. 1

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/16 A61K9/48 A61K31/215

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 31361 A (FOURNIER) 23 July 1998 (1998-07-23) page 11, line 32 -page 12, line 16 claims 1-5,14 ---	1,2,9-16
A	FR 2 722 984 A (EFFIK) 2 February 1996 (1996-02-02) page 8, line 17 - line 24 page 12, line 31 - line 37 claims 1,3,4,6,7,9,16 page 4, line 22 - line 37 ---	1,2,9-16
A	EP 0 793 958 A (DURACHEMIE) 10 September 1997 (1997-09-10) examples claims ---	1,2,9-16
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 2000

Date of mailing of the international search report

13/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02155

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 36318 A (LEK) 21 November 1996 (1996-11-21) claims 1,7,8,10,11,34-36,42 example 1 ---	1,2,9-16
A	EP 0 330 532 A (FOURNIER) 30 August 1989 (1989-08-30) cited in the application examples claims -----	1,2,9-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02155

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9831361	A	23-07-1998	FR 2758459 A	24-07-1998
			AU 5336798 A	07-08-1998
			CA 2219475 A	17-07-1998
			EP 0952829 A	03-11-1999
			NO 993519 A	16-09-1999
			ZA 9800324 A	12-08-1998
FR 2722984	A	02-02-1996	WO 9704749 A	13-02-1997
			US 5776495 A	07-07-1998
			AU 3082995 A	26-02-1997
			EP 0761208 A	12-03-1997
			FI 962978 A	20-01-1997
			JP 10505574 T	02-06-1998
EP 793958	A	10-09-1997	DE 19608750 A	11-09-1997
WO 9636318	A	21-11-1996	SI 9500173 A	31-12-1996
			AU 698360 B	29-10-1998
			AU 5710396 A	29-11-1996
			CZ 9703655 A	15-04-1998
			EP 0827397 A	11-03-1998
			HU 9901457 A	30-08-1999
			JP 11505542 T	21-05-1999
			PL 323487 A	30-03-1998
			SK 153497 A	08-04-1998
EP 330532	A	30-08-1989	FR 2627696 A	01-09-1989
			AT 83374 T	15-01-1993
			AU 614577 B	05-09-1991
			AU 2982889 A	31-08-1989
			CA 1322529 A	28-09-1993
			ES 2054040 T	01-08-1994
			GR 3006798 T	30-06-1993
			JP 1254624 A	11-10-1989
			JP 1984294 C	25-10-1995
			JP 7014876 B	22-02-1995
			NZ 228130 A	25-10-1991
			US 4895726 A	23-01-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/FR 99/02155

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/16 A61K9/48 A61K31/215

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 31361 A (FOURNIER) 23 juillet 1998 (1998-07-23) page 11, ligne 32 - page 12, ligne 16 revendications 1-5, 14 ---	1, 2, 9-16
A	FR 2 722 984 A (EFFIK) 2 février 1996 (1996-02-02) page 8, ligne 17 - ligne 24 page 12, ligne 31 - ligne 37 revendications 1, 3, 4, 6, 7, 9, 16 page 4, ligne 22 - ligne 37 ---	1, 2, 9-16
A	EP 0 793 958 A (DURACHEMIE) 10 septembre 1997 (1997-09-10) exemples revendications --- -/-	1, 2, 9-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 janvier 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/01/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/02155

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 36318 A (LEK) 21 novembre 1996 (1996-11-21) revendications 1,7,8,10,11,34-36,42 exemple 1 ----	1,2,9-16
A	EP 0 330 532 A (FOURNIER) 30 août 1989 (1989-08-30) cité dans la demande exemples revendications -----	1,2,9-16